

SUR L'ACTION ANTIOEDÈME DE L'ESCINE

par P. DAMAS, G. VOLON, J. DAMAS & J. LECOMTE

*Institut Léon Fredericq, Physiologie humaine, normale et pathologique,
Professeur J. Lecomte, Université de Liège, Belgique*

SUMMARY

Anti-inflammatory activity of escine. — Escine is one of the most active saponines extracted from *Aesculus hippocastanum*. As a pure compound, escine-Na inhibits exsudative oedema induced locally in the rat skin by dextran (MW 60000). This inhibition is due, for a small part, to the release of adrenaline by adrenal medulla; for an other part, to an interaction with glyco-cortico-steroids from the adrenal cortex and, finally, to direct potent vasoconstriction.

INTRODUCTION

L'escine est la principale des saponines extraites du Marron d'Inde (*Aesculus hippocastanum*) dont elle a été isolée sous forme pure. VOGEL et UEBEL (1960) ainsi que LORENZ et MAREK (1960) ont montré qu'elle exerce des activités anti-oedématueuses puissantes. Ainsi, chez le Rat, l'escine supprime le gonflement tégumentaire de type exsudatif provoqué par l'injection locale d'ovalbumine ou de dextran (DE 50 = 0.45 mg/kg, i.v.). Ce pouvoir anti-oedémateux disparaît après surrénalectomie. Il persiste après hypophysectomie (VOGEL & UEBEL, 1960).

Nous avons montré que l'escine provoque chez le Rat une libération élective de l'adrénaline médullo-surrénalienne, dont elle augmente, par ailleurs, les effets vasoconstricteurs (DAMAS, 1975). Dès lors, il est légitime de se demander si l'escine ne doit pas tout ou partie de ses activités antioedème à la mise en circulation de l'adrénaline médullaire, ce qui — par ailleurs — expliquerait la disparition des dites activités après surrénalectomie. C'est pourquoi nous avons recherché si les propriétés antioedématueuses de l'escine sont influencées par le blocage concomitant des récepteurs soit α soit β -adrénergiques, responsables, entre autres, des effets cardiovasculaires de l'adrénaline. Nous avons également recherché dans quelle mesure la surrénalectomie supprime le pouvoir antioedémateux de l'escine.

Une fois ces faits établis, nous en discuterons la signification en ce qui concerne non seulement le mode d'action de l'escine, mais encore le contrôle du développement de l'oedème expérimental lui-même.

MÉTHODES

Nous utilisons des rats albinos provenant d'un même élevage, des deux sexes, d'un poids moyen de 250 g. Les uns sont normaux, les autres sont surrénalectomisés depuis 12 heures.

Manuscrit reçu le 21 octobre 1976.

1. Chez tous
pattes arrière pa
classique. Le voic

Le polymère
est injecté à rai
métatarsien d'un
endroit, le même
dimensions des se
d'une anse coulis
même niveau, fix
l'injection de de
traires de la pren
conférence, liées e
reproduite sur la

2. Les anim
reçoivent aucun
servent de contrô
agents pharmaco
du dextran : esci
hydrocortisone (s

Les animaux
au moins. Contrô
Le choix des séri
de comparer, pa
du propranolol e
de la phentolami
d'autre part.

On pourra a
l'escine, mais ai
blocage des réce
(propranolol); les

3. Les anim
d'escine (1 à 4 n

4. Les mes
statistiques hab
trayant de la vi
la distension pa

- a) Le gonflement
après action
- b) Le gonflement
(1 mg/kg) est
tés à cet oed
- c) Le gonflement
caractérise le
est estimée
misés.

1. Chez tous ces animaux, un oedème actif a été provoqué au niveau d'une des pattes arrière par l'administration intradermique de dextran, selon un procédé classique. Le voici décrit en détail.

Le polymère dextran (PM moyen 60000 en solution à 0.6 %) (*Poviet, Amsterdam*) est injecté à raison de 0.1 ml par voie hypodermique dans le deuxième espace métatarsien d'une des pattes arrière (face plantaire). L'autre patte reçoit au même endroit, le même volume (0.1 ml) de NaCl 9 %. Les variations éventuelles des dimensions des segments de membre ainsi traités sont estimées par la mesure, à l'aide d'une anse coulissante, d'une des circonférences de la région. L'anse est placée au même niveau, fixé par un repère osseux tarsien. Les mesures sont prises avant l'injection de dextran, puis après 30, 60 et 120 mn. Les trois dernières sont soustraîtes de la première afin de ne considérer finalement que les variations de la circonférence, liées au développement de l'oedème lui-même. Les mêmes mesures sont reproduites sur l'autre patte injectée du seul NaCl 0.9 %.

2. Les animaux normaux ainsi soumis localement au dextran ou bien ne reçoivent aucun traitement préalable à l'administration locale de ce polymère : ils servent de contrôle, ou bien ils sont injectés, par voie intrapéritonéale, à l'aide des agents pharmacodynamiques suivants 30 minutes avant l'intervention oedématogène du dextran : escine (1, 2, 4 mg/kg); phentolamine (3 mg/kg); propranolol (1 mg/kg); hydrocortisone (succinate, 5 mg/kg).

Les animaux sont groupés en séries de 10 rats, l'essai étant répété sur 3 séries au moins. Contrôles et rats traités sont soumis à expérimentation au même moment. Le choix des séries est organisé de telle manière que les résultats obtenus permettent de comparer, par rapport aux contrôles, les effets de l'escine, de la phentolamine, du propranolol et de l'hydrocortisone d'une part, les effets conjoints de l'escine et de la phentolamine, de l'escine et du propranolol, de l'escine et de l'hydrocortisone d'autre part.

On pourra ainsi décider non seulement des modalités du pouvoir éventuel de l'escine, mais aussi des ses modifications suite à l'intervention intercurrente du blocage des récepteurs α adrénergiques (phentolamine) ou des β -adrénocepteurs (propranolol); les relations éventuelles avec l'hydrocortisone seront aussi envisagées.

3. Les animaux surrénalectomisés ont été traités par des doses croissantes d'escine (1 à 4 mg/kg), par voie intrapéritonéale, 12 heures après l'intervention.

4. Les mesures du gonflement oedématueux ont été soumises aux contrôles statistiques habituels. On travaille sur la seule part active des oedèmes en soustrayant de la valeur du gonflement provoqué par le dextran, celle qui dépend de la distension passive due à l'introduction du NaCl (voir 1).

- Le gonflement actif observé chez les contrôles est comparé à celui qui apparaît après action des agents pharmacodynamiques énumérés plus haut.
- Le gonflement résiduel déclenché par le dextran après traitement par escine (1 mg/kg) est lui-même pris comme référence pour calculer les changements apportés à cet oedème résiduel par la phentolamine, le propranolol et l'hydrocortisone.
- Le gonflement dû au dextran chez les animaux normaux est comparé à celui qui caractérise les rats surrénalectomisés. De même, l'action antioedème de l'escine est estimée conjointement chez des rats normaux et chez des rats surrénalectomisés.

Toutes ces différences sont soumises au test *t* de Student pour échantillons non appariés. Elles sont jugées significatives au seuil de 0.05.

5. L'escine nous a été fournie gracieusement sous la forme de sel sodique, par la Maison MADAUS, de Cologne. Nous la remercions bien vivement.

RÉSULTATS

1. — *Rats normaux.*

1.1. Le dextran provoque, à la dose choisie, un oedème localisé très net. L'augmentation du volume est régulière. Elle devient statistiquement significative dès la première demi-heure. Son intensité continue à s'accroître, mais légèrement au-delà de la 2^e heure. Ces faits ont été décrits à de nombreuses reprises et interprétés comme le résultat d'une libération de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine à partir des mastocytes dermiques (voir la discussion).

1.2. Chez les rats traités par phentolamine (3 mg/kg) l'intensité de l'oedème n'est pas statistiquement différente de celle que présentent les animaux contrôle (3 séries de 10 animaux). Il suit le même déroulement.

1.3. Le propranolol (1 mg/kg) ne modifie pas le gonflement de la patte (3 séries de 10 animaux).

1.4. Enfin, l'hydrocortisone (5 mg/kg) n'entraîne aucune réduction de l'oedème (2 séries de 10 animaux). Chez quelques animaux, le gonflement a été plus marqué et son installation, plus rapide.

1.5. Les rats traités par administration intrapéritonéale d'escine ne présentent aucun comportement particulier. Ils survivent régulièrement à ce traitement (aucune mortalité). La saponine exerce une nette activité anti-oedémateuse. Celle-ci apparaît déjà pour 1 mg/kg, mais n'atteint pas alors la limite statistique fixée. Elle est totale pour 4 mg/kg : à cette dose, il n'y a plus de différence entre les effets du dextran et ceux du NaCl 0.9 %. On admet que le dextran a alors perdu tout pouvoir oedémateux : c'est la référence zéro (fig. 1).

A noter que non seulement l'intensité de l'oedème est diminuée, mais aussi que son évolution dans le temps est fortement ralentie : le gonflement apparaît avec une latence plus grande et atteint plus tardivement son maximum. Il n'y a pas de poussée secondaire après 2 heures : l'inhibition est complète et définitive.

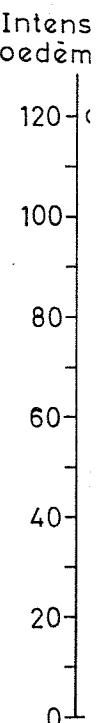
2. — *Rats normaux, mais déjà traités par escine.*

2.1. *Escine seule* : A la dose de 4 mg/kg, l'escine inhibe complètement le développement de l'oedème au dextran. Comparé au gonflement provoqué par NaCl 0.9 % en même volume, aucune différence significative n'est apparente (référence zéro). Cette action a déjà été signalée en 1.5.

2.2. *Phentolamine + escine* : Le pouvoir antioedémateux de l'escine apparaît plus tardivement et est moins important une fois qu'elle est injectée en même temps que la phentolamine ; la différence, à la 2^e heure seulement, devient significative par rapport au zéro. De toute manière, la phentolamine ne fait qu'atténuer légèrement l'activité antioedème de l'escine.

2.3. *Propranolol + escine* : L'escine atteint à peine l'efficacité de l'escine seule.

Ainsi, phentolamine et propranolol ont des effets identiques.



Représentation de l'intensité de l'oedème chez le Rat après l'administration d'escine.

La hauteur de la figure représente l'intensité de l'oedème.

On constate l'importance de l'escine chez le Rat traité, mais pas chez le Rat non traité.

Chez le Rat traité, le propranolol (1 mg/kg) n'a pas d'effet. Toutefois, les deux combinaisons atteignent seulement l'efficacité de l'escine.

itillons non
odique, par

2.3. *Propranolol + escine* : Après administration du propranolol, le pouvoir anti-gonflement de l'escine est retardé et rendu moins efficace. La valeur de l'oedème atteint à peine la limite de la signification statistique par rapport au zéro.

Ainsi, phentolamine et propranolol sont doués d'un pouvoir neutralisant modéré, mais identique, vis-à-vis des activités de l'escine. (Fig. 1).

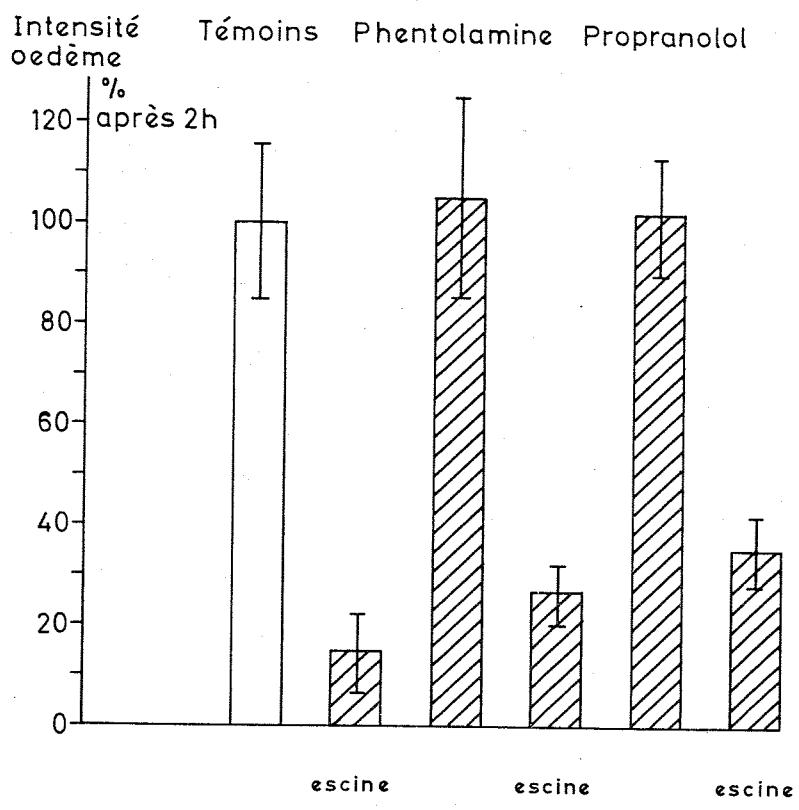


Fig. 1

Représentation schématique de l'intensité de l'oedème provoqué chez le Rat par le dextran, après traitement de l'animal par différents agents pharmacodynamiques.

La hauteur de la colonne : Rat témoin, est prise comme contrôle égal à 100 %. La figure reprend les moyennes et le SEM chez des séries de 10 à 20 rats.

On constate que ni la phentolamine ni le propranolol ne réduisent significativement l'importance de l'oedème. Par contre, l'escine est un puissant agent anti-oedématogène. Chez le Rat traité par cette substance (4 mg/kg), le gonflement induit par le dextran n'est pas significativement différent de celui déclenché par l'administration d'un même volume de NaCl %. L'action oedématogène du dextran est ainsi supprimée.

Chez le Rat traité conjointement par phentolamine (3 mg/kg) et escine ou par propranolol (1 mg/kg) et escine, l'action oedématogène du dextran persiste : le gonflement observé est nettement supérieur à celui engendré par l'injection de NaCl 0,9 g %. Toutefois, les différences entre les colonnes 2 et 4 d'une part, 2 et 6 d'autre part, atteignent seulement la limite de la signification statistique ($p > 0,05$). L'action anti-oedématogène de l'escine n'est que légèrement diminuée par les bloqueurs adrénergiques α et β .

2.4. *Hydrocortisone + escine*: L'hydrocortisone (5 mg/kg) ne modifie pas le pouvoir antioedémateux de l'escine. En particulier, il n'abaisse pas la dose minimum active en dessous de 1 mg/kg.

3. — *Rats surrénalectomisés*.

3.1. *Par rapport aux rats normaux*: La surrénalectomie provoque une augmentation statistiquement significative du gonflement provoqué par le dextran. En pourcentage de la réponse obtenue chez les contrôles, elle atteint 150 % après 30 min, 190 % après 60 min, 325 % après 120 minutes.

3.2. *Par rapport aux rats traités par escine*: La surrénalectomie diminue le pouvoir antioedème de l'escine. Il faut atteindre la dose de 4 mg/kg pour qu'un effet significatif devienne apparent. A noter que les animaux surrénalectomisés ne présentent aucun incident lors de l'injection intrapéritonéale de l'escine (4 mg/kg).

DISCUSSION

1. Les rats traités localement par le dextran seul présentent dès la demi-heure qui suit l'injection intrapéridéuse, un gonflement de la patte nettement significatif : cette action oedématogène est bien connue. Elle s'explique par la libération conjointe de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine, l'une et l'autre augmentant la perméabilité capillaire « *in situ* » tout en dilatant les vaisseaux correspondants. En application de la loi de Starling-Landis de formation des liquides interstitiels, l'exsudation locale est facilitée aux dépends de la résorption concomitante. L'augmentation de la perméabilité endothéliale diminue les forces colloïdosmotiques qui rappellent l'eau dans les espaces vasculaires (GIERTZ & HAHN, 1966).

Après blocage des récepteurs adrénergiques α et β , l'oedème provoqué par les médiateurs endogènes libérés par le dextran n'est pas modifié : l'action locale du polymère et des médiateurs libérés n'est pas suffisante pour mobiliser « *in situ* » des processus orthosympathiques adaptatifs, éventuellement vasoconstricteurs. Inversement, la suppression du tonus neurogène (de type α) de même que celle du métabolisme énergétique (de type β) n'ont aucune répercussion sur le gonflement « *in situ* ».

Il est cependant bien démontré que l'administration d'adrénaline ou de noradrénaline exogènes (1 à 5 μ g/100/g), ou que la libération des amines médullo-surréaliennes, par le glucagon notamment (LEFEBVRE & VAN CAUWENBERGE, 1966) exercent un effet antioedémateux. Une distinction doit donc être ménagée entre propriétés pharmacologiques des catécholamines exogènes et intervention éventuelle d'une stimulation orthosympathique locale.

Puisque la surrénalectomie augmente l'intensité de l'oedème (VOGEL & UEBEL, 1960) et que le blocage des récepteurs adrénergiques n'influence pas cette dernière, il faut admettre que la potentiation qui suit l'ablation des capsules est dépendante non de la réduction de l'adrénalinémie, mais bien de la suppression de l'activité des hormones cortico-surréaliennes, plus particulièrement des glyco-corticostéroïdes.

2. L'escine exerce un pouvoir antioedémateux indiscutable : après son intervention, le gonflement post-dextran est annulé. Nos résultats confirment ainsi les données de VOGEL et UEBEL (1960) et de LORENZ & MAREK (1960). Ils montrent en outre que l'escine est également active par la voie intrapéritonéale, indépendam-

ment de toute technique.

Nos résultats indiquent que l'escine n'est plus active, toutefois que la dose soit élevée, avec pleine certitude, possible que l'escine ait une action anti-exsudative.

Rappelons les observations mentales à celle de l'escine.

- a) l'escine est inactive par voie intrapéritonéale
- b) le délai qui sépare l'application de l'escine et l'application de la technique est plus court
- c) la surrénalectomie diminue l'escine.

VOGEL & UEBEL (1960)

Ces différences sont dues aux derniers et les dernières observations de l'escine est, dans les deux cas, importante, dirigée vers l'escine.

3. Le blocage de l'activité antioedématogène de certains médiateurs libérés par le dextran n'a pas d'effet sur la sensibilité de la peau à l'action impériale de l'escine.

4. L'action de l'escine sur les rats isolés (DAUER, 1975).

1. L'oedème de la peau chez le Rat, n'a pas d'effet sur l'escine.

2. La surrénalectomie diminue l'escine.

pas le pou-
minimum

te augmen-
1. En pour-
min, 190 %

diminue le
pour qu'un
tomisés ne
(4 mg/kg).

demi-heure
significatif :
n conjointe
ant la per-
dants. En
nterstitiels,
nte. L'aug-
otiques qui

qué par les
1 locale du
n situ » des
urs. Inver-
le du méta-
lement « in

de noradré-
llo-surréna-
36) exercent
> propriétés
elle d'une

l & UEBEL,
te dernière,
dépendante
le l'activité
costéroïdes.

son inter-
nt ainsi les
ontrent en
dépendam-

ment de toute toxicité, chez l'animal normal comme chez le rat surrénalectomisé. Nos résultats diffèrent vis-à-vis des constatations des auteurs allemands pour qui l'escine n'est plus active après surrénalectomie. Chez nos animaux opérés, il semble toutefois que la saponine soit moins puissante. Il serait fort délicat de l'affirmer avec pleine certitude. En effet, l'intensité de l'oedème est elle-même potentiée; il est possible que l'escine perde ainsi, de manière relative, une partie de son activité anti-exsudative.

Rappelons bien les différences importantes qui opposent nos modalités expérimentales à celles qui sont observées par VOGEL & UEBEL :

- a) l'escine est injectée à raison de 1 à 4 mg/kg par la voie intraperitoneale, et non par voie intraveineuse;
- b) le délai qui sépare son injection de celle de l'agent oedématogène est beaucoup plus court : 30 minutes au lieu de 16 heures;
- c) la surrénalectomie est pratiquée 12 heures avant l'essai, contre 6 jours pour VOGEL & UEBEL (1960).

Ces différences empêchent toute comparaison stricte entre les résultats de ces derniers et les nôtres. On peut toutefois déduire de nos constatations que l'action de l'escine est, pour une part, corticodépendante, et pour une autre part, la plus importante, directe.

3. Le blocage des adrénocépteurs n'est pas suffisant pour faire disparaître l'activité antioedématuse de l'escine. Celle-ci n'est donc pas tributaire de la mobilisation de certains mécanismes adrénériques : ni la libération de l'adrénaline médullaire ni la sensibilisation à ces effets périphériques ne peuvent rendre compte de l'action imperméabilisante. Toutefois, comme après phentolamine ou propranolol, le pouvoir antioedématueux de l'escine est statistiquement réduit, il faut admettre que, pour une part au moins, il est en relation avec des mécanismes adrénériques probablement via la libération de l'adrénaline médullo-surrénalienne (DAMAS *et al.*, 1975).

4. L'action antioedème de l'escine, telle qu'elle apparaît chez le Rat traité par fortes doses (4 mg/kg) injecté par la voie intraperitoneale, s'avère d'un déterminisme complexe. Elle est sous la dépendance, pour une faible part, de l'adrénalino-sécrétion de la médullosurrénale; elle est en relation avec les fonctions cortico-surrénaliennes, pour une part variable avec la dose utilisée; enfin, elle exerce un pouvoir direct qui est probablement en liaison avec la vasoconstriction puissante que l'escine entraîne chez le Rat, même à doses faibles, à partir de 20 µg en une fois dans les reins de rats isolés (DAMAS *et al.*, 1975).

CONCLUSIONS

1. L'oedème provoqué localement chez le Rat albinos par l'injection intradermique du dextran dans l'une des pattes arrière, n'est pas diminué par traitement préalable à l'aide d'une substance bloquant les adrénocépteurs, ou α ou β (phentolamine, 3 mg/kg; propranolol, 1 µg/kg).

2. La surrénalectomie amplifie l'intensité de l'oedème.

3. L'escine, saponine extraite du marron d'Inde (*Aesculum hippocastanum*) est antioedémateuse. Son action est légèrement affaiblie par le blocage desadréno-cepteurs. A fortes doses, elle n'est pas complètement abolie par la surrénalectomie (4 mg/kg).

4. Le déterminisme de l'action antioedémateuse de l'escine est complexe. Elle met en jeu, pour une faible part, l'adrénalino-sécrétion directe provoquée par cette saponine; pour une autre part, elle implique les fonctions corticales. Elle peut enfin agir directement par son pouvoir vasoconstricteur : cette action paraît la plus importante.

BIBLIOGRAPHIE

- DAMAS, J., LECOMTE, J. & VOLON, G., *Bull. Soc. Roy. Sci. Liège*, **44**, 660-664, 1975.
 GIERTZ, H. & HAHN, F., in *Handbook of Pharmacol.* — Histamine and antihistaminics, vol. **18**, p. 497. Springer Verlag, Berlin, New-York, 1966.
 LEFEBVRE, P. & VAN CAUWENBERGE, H., *Arch. int. Pharmacodyn.*, **138**, 222-228, 1962.
 LORENZ, D. & MAREK, M. L., *Arzneim Forsch.*, **10**, 263-270, 1960.
 VOGEL, G. & UEBEL, H., *Arzneim Forsch.*, **10**, 275-281, 1960.

Le Ctenophore
 The annelid
 Cnidaria has
 Four spe
 herbivorous a
 yield which s
 Yearly t
 patches by th
 The Chad
 is described w
 The Cten
 The stud
 coastal area,
 as that of hei
 Therefore
 omnivorous d
 The chro
 The com
 plankton and

Dans une
 généraux de
 au cours d'u
 l'évolution d
 Le maté
 milieu y ont
 Dans ce
 analysé. Les
 examinées.

(*) Présen

